

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-49702

(43) 公開日 平成5年(1993)3月2日

(51) Int.Cl.<sup>5</sup>

A 6 1 N 1/30

識別記号

庁内整理番号

7831-4C

F 1

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数 4 (全 10 頁)

(21) 出願番号 特願平3-240219

(22) 出願日 平成3年(1991)8月28日

(71) 出願人 000003001

帝人株式会社

大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号

(72) 発明者 土肥 雅彦

東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社東京研究センター内

(72) 発明者 北森 要一郎

東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社東京研究センター内

(72) 発明者 牧野 悠治

東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社東京研究センター内

(74) 代理人 弁理士 前田 純博

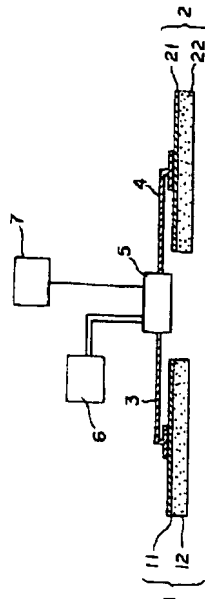
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 イオントフォレシス用装置

(57) 【要約】

【目的】 イオントフォレシスを行なう際に、生体に電流が流れることにより、生体外皮に紅斑、水泡等の障害を発生することをなくしたイオントフォレシス用装置を提供することにある。

【構成】 イオントフォレシス用装置において、一対の電極手段の双方の電極に印加される電流の正負を交互に切り換え、かつその切り換えにおける電流の増減を徐々に行なうようにしたことを特徴とする。



1

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 生体外皮に間隔をおいて適用される一対の電極手段を有したイオントフォレシス用装置であって、双方の該電極間に印加される電流の正・負を交互に切り換えるための切換え手段を具備したこと、及び電流の通電開始時および正負の極性切換え時に電流を徐々に変化させる電流調節手段を具備したことを特徴とするイオントフォレシス用装置。

【請求項2】 該電流調節手段が、0.1～0.6mA/minの範囲で該電流を変化させるものである請求項1のイオントフォレシス用装置。

【請求項3】 該一対の電極手段の双方において、生体外皮と電極とを電気的に接続するための水性媒体を具備し、該水性媒体中には、生体外皮を通して生体内に吸収させようとする薬物を含有せしめたことを特徴とする請求項1のイオントフォレシス用装置。

【請求項4】 該切換え手段が、双方の電極手段における水性媒体中の水溶液のpHを3～9に保つようにしたものである請求項3のイオントフォレシス用装置。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は改良されたイオントフォレシス用装置に関する。

【0002】更に詳しくは、本発明は生体外皮に間隔をおいて適用される一対の電極と生体外皮面とを接続する水性媒体の双方中に、生体外皮を通して生体内に吸収させようとする薬物を含有させ、かつ必要に応じて水性媒体のpHを3～9に保つために適宜電極に供給される電流の極性（正・負）を切り換える際に電流の増減が徐々に行われるようにしたイオントフォレシス用装置に関する。

【0003】

【従来の技術】イオントフォレシス（Iontophoresis）はイオン浸透法ともよばれ治療目的のために電流によってイオン性あるいは水溶性薬物を生体外皮を通して生体内に導入することと定義される。

【0004】生体外皮とは生体と外界との界面を構成する生体組織であり、皮膚、口腔粘膜等を示し、最も一般的には皮膚である。

【0005】イオントフォレシスの実際の態様は1900年代初期より装飾的に多くの工夫、改良がなされており多様である（Praveen Yyle編「Drug Delivery Devices」1988年、Marcel Dekker Inc.刊、P.421～455参照）。しかし、基本的には電源とそれに接続する一対の電極及び該電極と生体外皮との間に放置される導電性媒体とから構成されている。

【0006】電極としては通常の白金、カーボン、銀／塩化銀電極等が使用される。また、電極と生体外皮との間に設置される導電性媒体としては、通常カラヤガム、トラガカントガム、サンサンガム等の天然樹脂多糖類又

2

はポリビニルアルコール部分ケン化物、ポリビニルホルマール、ポリビニルメチルエーテルおよびそのコーポリマ、ポリビニルピロリドン、ポリビニルメタクリレート等のビニル系樹脂、ポリアクリル酸およびそのナトリウム塩、ポリアクリルアミド及びその部分加水分解物、ポリアクリル酸エステル部分ケン化物、ポリ（アクリル酸－アクリルアミド）等のアクリル系樹脂など、親水性を有する各種天然又は合成樹脂類を水及び／又はエチレングリコール、グリセリン等のアルコール類で柔軟可塑化して自己保形性、皮膚接着性を有する柔軟フィルム乃至シート状ゲルとして提供される。導電性ゲルあるいは吸水紙等の紙目、ガーゼ等の布目、脱脂綿等の繊維目、合成樹脂連続発泡体又は吸水性樹脂等のスポンジ乃至多孔質材等に水及び／又はエチレングリコール、グリセリン等のアルコール類を含浸保持させたものが使用される。これらの中でも通常水を含む水性媒体が使用される。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】イオントフォレシスでは通常イオン性の薬物が生体内に投与される。薬物が正に荷電している場合には正（陽）極と生体外皮との間に設置された導電性媒体中に正電荷薬物を含有させ正電気間の反撥により薬物を導電性媒体から生体内に投与する。一方、薬物が負に荷電している場合には負（陰）極と生体外皮との間に設置された導電性媒体中に負電荷薬物を含有させ負電気間の反撥により薬物を導電性媒体から生体内に投与する。この際対極側にも薬物を含有しない導電性媒体と生体外皮との間に設置するのが通常である。

【0008】なお、イオン性薬物は対イオン（カウンターイオン）を有しているが、対イオンは通常Naイオン、Clイオン等薬理効果を有していないので上記のイオン性薬物の極性とは薬理効果を有する部分の極性を意味する。何れの場合にも電源－正（陽）極－導電性媒体－生体外皮－生体－生体外皮－導電性媒体－負（陰）極－（電源）と閉回路が形成されて電流が流れ、この電流により薬物含有導電性媒体から生体に薬物が吸収される。

【0009】しかしながら、このように電流が流れることにより、生体外皮に紅斑、水泡、等の障害が見られることがある。その原因として（1）電極と水性媒体間に電気分解が起こり、水性媒体のpHが正極側では酸性に、負極側ではアルカリ性に傾くことによるもの、（2）生体外皮自体での電気的分極によるものが考えられる。

【0010】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意研究した結果、適宜電極に供給される電流の極性（正・負）を切り換える場合において電流の上昇下降を徐々に行なうことにより、皮膚障害を生じにくい改良されたイオントフォレシス用装置が得られるこ

とを見出し、本発明に到達した。

【0011】すなわち本発明は、生体外皮に間隔をおいて適用される一対の電極手段を有したイオントフォレシス用装置であって、双方の該電極間に印加される電流の正・負を交互に切り換えるための切換え手段を具備したこと、及び電流の通電開始時及び正負の極性切換え時に電流を徐々に変化させる電流調節手段を具備したことを特徴とするイオントフォレシス用装置を提供するものである。

【0012】かかる本発明には、該電流調節手段が、 $0.1 \sim 0.6 \text{ mA/min}$  の範囲で、該電流を変化させるものであるイオントフォレシス用装置が含まれる。さらに該一対の電極手段の双方において、生体外皮と電極とを電気的に接続するための水性媒体を具備し、該水性媒体中には、生体外皮を通して生体内に吸収させようとする薬物を含有せしめたことを特徴とするイオントフォレシス用装置が含まれる。

【0013】かかる発明には、電圧調節手段が、双方の電極手段における水性媒体中の水溶液のpHを3～9に保つようにしたものであるイオントフォレシス用装置が含まれる。

【0014】以下に本発明について、必要に応じて図面を用いながら詳細に説明する。

【0015】本発明のイオントフォレシス用装置の具体例を模式的に示したのが図1である。同図において、1、2は導入電極であり、各々が白金、アルミニウム等の金属電極11、21に、生体に吸収させようとする薬剤を含有せしめた水性媒体層12、22が積層される。3、4はリード線を示している。6が電源手段であり、例えば $0.1 \text{ mA/cm}^2$ の電流に設定し得るような直流平流電源を意味する。7がタイマー手段であり、電極1、2における薬剤を含有させた水性媒体層12、22のpHが3～9の範囲内、より好ましくは5～8の範囲内になるように必要に応じてあらかじめ定められた頻度による双方の電極1、2の電流の正・負の切換えタイミングをコントロールするためのものである。5がタイマー手段7に連結されて双方の電極1、2の電流の正・負を切り換えるための切換え手段としての機能を有すると共に、その切換え時における電流の上昇及び下降のスピードを小さくするための電流調節手段としての機能をも有している。なお、5には、かかる正・負の電流切換え時のみならず、最初の通電開始時においても徐々に電流値を高める機能をも有することが望ましい。

【0016】本発明の特徴である、かかる電流の通電開始時及び正・負の切換え時における電流の増減を徐々にこなうための電流調節手段としては、目的の機能を果たすものであればいかなるものであってもよい。

【0017】その具体的例示としては、アナログスイッチ、プログラマブル可変抵抗器、乗算器、積分器等の自動出力調整手段が挙げられる。実用上好ましいものとし

て、アナログスイッチを用いた可変利得アンプ回路等があげられる。

【0018】またこの場合“徐々に”とは、印加電圧の大きさ、生体のインピーダンス、極性切換え時間等によって変わるので一概に定義することはできない。

【0019】しかし、通常 $0.1 \sim 1.0 \text{ mA}$ の直流平流の電流を5～30分間隔で極性を切り換えながら使用することが望ましいので、“徐々に”とは、 $0.1 \sim 0.6 \text{ mA/min}$ の速度であることが望ましい。

【0020】本発明における電源手段とは、小型電池等の直流定電流電源や、直流パルス発生装置など、電流を発生させるものであればいかなるものでもよい。

【0021】本発明で、双方の電極1、2において電気の極性が切り換えられるまでの一区間の間では、電圧は連続的に加えられてもよいし、あるいはまた同じ極性であれば断続的でもよい。すなわち、閉回路を流れる電流としては、直流平流でもよいし、直流パルスでもよい。また、パルス終了時に脱分極機構が作動してもよい。

【0022】なお、本発明に言う、直流平流電流とは、一方の電極に所定の時間だけ実質上一定の電流が通電される状態のものを意味し、直流パルス波電圧とは、一方の電極に所定の時間だけ同じ極性（正・負）でパルス状の電流が通電される状態のものをいう。

【0023】直流平流と直流パルスとを比較すると直流平流の方が、薬物の輸送効率と回路の簡便性の二点から望ましい。すなわち、見かけ上同じ電流が流れる時、直流平流が最も有効に薬物を生体外皮を通して浸透させる。また、回路の設計もパルスと比較して容易である。従って、直流平流の電流を電極に供給し、かつ適宜その極性を変えることが本発明の望ましい態様である。

【0024】一方、直流パルスでは周波数が増加するに従い無駄な電流が生ずる。この現象は周波数に対して連続的であり、本発明で使用する最大許容パルス周波数を決定することは困難ではあるが、経済性等を考慮して一応5 KHz以下とすることができる。従って例えば5 KHz以下1 Hz以上の直流パルスの電圧を電極に供給し、かつ適宜その極性を変えることも本発明の一態様である。

【0025】本発明にいう水性媒体とは、水又は水溶液を含んで通電可能なものであればいかなるものであってもよい。その具体例としては、前に述べた水を含む導電性媒体があげられる。

【0026】イオントフォレシスにより生体内に導入が望まれる薬物としては通常の方法では生体内への導入に問題がある薬物、例えば注射以外に投与方法がないもの、経口、経鼻、経肺等のルートで投与されるが生物学的利用率が低いもの、経皮投与が望まれるが従来の軟膏、クリーム、スプレー等では導入され難いもの、投与の時期、時間、投与量等を自在にコントロールすることが望まれるものがあげられる。

【0027】このような薬物としては多くのペプチド・蛋白性薬物があげられる。具体例としては、インスリン、カルシトニン、パソプレッシン、LH-RH、TRH、ACTH、ANF、CKK、 $\beta$ -エンドルフィン、エンケファリン、グルカゴン、MIF、MSH、PTH、ソマトスタチン、インターフェロン等があげられる。これらのペプチド性薬物は各々の等電点では電氣的に中性であるが等電点よりpHが低ければ正に、また等電点よりpHが高ければ負に帯電し、イオントフォレシスの対象として好適である。正、負何れの荷電をもたせるかは含有させる水性媒体のpHに依存している。

【0028】なお、イオントフォレシスにより吸収が増進する薬物は必ずしも正、負何れかの荷電をもったイオン性薬物に限らず、電氣的に中性あるいは無荷電でもよいことが知られている。このような現象は電気浸透にもとづくものであることが推定されている(R. Burnette et al., J. Pharm. Sci., 75, 738-743 (1986))。

【0029】従って、上記のペプチド類は必ずしも電荷をもたせる必要はない。ペプチド・蛋白性薬物以外のイオントフォレシスの対象となる薬物については通常の多くにイオン性薬物があげられる。

【0030】具体例としては、鎮痛剤(例、塩酸モルフィン、塩酸ヒドロモルフォン、塩酸ブレンオルフィン、塩酸ブプラノロール)、局所麻酔剤(例、塩酸テトラカイン、塩酸プロカイン、塩酸ジブカイン、塩酸リドカイン、塩酸オキシプロカイン、塩酸パラブチルアミノ安息香酸ジエチルアミノエチル、塩酸ピバカイン、塩酸メビパカイン)、抗ヒスタミン剤(例、塩酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸カルピノキサミン、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸イソベンチジル、塩酸クレミゾール)、抗生物質( $\beta$ -ラクタム系抗生物質(例、メチシリンナトリウム、オキサシリンナトリウム、クロキサシリンナトリウム、アンピシリンナトリウム、塩酸バカンピシリン、ヘタシリンカリウム、カルベニシリンナトリウムなどのペニシリン類、セファロチンナトリウム、セファゾリンナトリウム、セファピリンナトリウム、セフォチンナトリウム、セファメゾールナトリウム、セフロキシナトリウムなどのセファロスポリン類)、リン酸オレアンドマイシン、塩酸リンコマイシン、塩酸クリンダマイシンなどのマクロライド系抗生物質、硫酸フラジオマイシンなどのアミノグリコシド系抗生物質、コハク酸クロラムフェニコールナトリウム、塩酸テトラサイクリン、フシジン酸ナトリウム)、化学療法剤(例、イソニアジドメタンスルホン酸ナトリウム、塩酸エタンブトール)、催眠・鎮静剤(例、塩酸フルゼパム)、鎮痛消炎剤(例、ジクロフェナックナトリウム、サリチル酸ナトリウム、塩酸ベンジダミン、酒石酸エルゴタミン、メシル酸ジメトデアジン)、鎮静剤(例、塩酸イソプレナリン、メシル酸ベタヒスチン)、精神神経用剤(例、塩酸クロルプロマジン、塩酸イミプラミン、塩酸

アミトリプチリン、塩酸ミアンセリン、塩酸ドキシピン)、自律神経用剤(例、臭化ジスチグミン)、鎮痙剤(例、硫酸アトロピン、臭化ブチルスコポラミン、塩化トロスピウム、塩酸ビベタナート)、抗パーキンソン剤(例、塩酸ビペリデン)、不整脈用剤(例、塩酸プロプラノロール、塩酸プフェトロール、塩酸インデノロール、塩酸ブクロモール、マイレン酸チモロール)、血圧降下剤(例、塩酸クロニジン、硫酸ベタニジン、塩酸ブラソシン)、冠血管拡張剤(例、塩酸ジルチアゼム、塩酸ベラパミル、塩酸トリメタジシン)、鎮咳去痰剤(例、硫酸チルブタリン、塩酸クロルブレンナリン、塩酸プロムヘキシシン、塩酸ツロブチロール、フマル酸ケトチフェン)、消化性潰瘍治療剤(例、臭化グリコピロニウム)、副腎ホルモ剤(例、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、デキサメチゾンナトリウム、リン酸プレドニゾンナトリウム)、抗悪性腫瘍剤(例、塩酸レバミゾール、硫酸プレオマイシン、塩酸プレオマイシン)などがあげられる。

【0031】一対の水性媒体には同一の薬物を双方に含有させてもよいし、あるいはまた異なる薬物を各々に含有させてもよい。必ず何れかの極側の水性媒体にも薬物の少くとも一種が含有されていることが肝要である。例えば薬物が一種の場合は、既薬物が正イオン・負イオンの何れであっても極性の切り換えによって常にどちらか一方の側から生体内に導入される。薬物が二種であり、かつそれらの電荷が同じであった場合にも、極性の切り換えにより薬物の電荷と電極の極性が同じ時、どちらか一方の側から二種の内の何れか一方が生体内に導入される。薬物の電荷と電極の極性が異なる時でも電気浸透により生体内に導入されうる。薬物が二種であり、かつそれらの電荷が異なる場合には、各々の電荷と電極の極性とが一致した時には電氣的反撥により各々の極から各々の薬物が生体内に導入され、電荷と電極の極性とが異なる時には電気浸透により同じく各々の薬物が各々の電極から生体内に導入されうる。

【0032】水性媒体中にはこれらの外皮を通して生体内に導入したい薬物の他に、pHを調節するための多くの塩類を添加することができる。多量の塩類を添加することは薬物イオンがこれらの塩類と競合するため薬物輸送の効率の点からは好ましくはない。しかし、薬物を導入するための駆動力の確保の意味から添加されることもある。

【0033】本発明で水性媒体のpHを3~9により好ましくは5~8に保つべく電極に供給される電圧の極性(正・負)は適宜切り換えられるが、この場合の“適宜”とは開始時の水性媒体のpH、電流量、共存塩濃度等によってpHの変化が変わるので一概には定義できない。与えられた条件で一方向に通電し、pHの変化をみてから、適当な間隔において正負を逆転させることが必要である。通常、0.1~0.5mAの直流平流を流す

場合、水性媒体である0.02Mクエン酸緩衝液のpHが1移動するのに要する時間は約60分位であることがおおよその目安となるであろう。かかる極性の切換えは、通常1~120分殊に5~60分に1度の頻度で行うことが好ましい。切り換えは、通常タイマーと運動したスイッチ機構で作動される。この方法については一般的であり、通常の機構を利用できる。以下に実施例により本発明を具体的に例示するが本発明を限定するものではない。

【0034】

【実施例1】本発明のイオントフォレシス装置による通電時の皮膚への影響を調べるために、ヘアレスラットに図1に示す如き本発明のイオントフォレシス装置を適用した。

【0035】すなわち直流電源としてADVANTES T R 6145を、また電極として白金板(5×5mm<sup>2</sup>、厚さ0.6mm)を組み込んだセル(1.1cmφ×1.0cm)を用いた。このセルを2ヶ所のウレタンで麻酔したヘアレスラット腹部に1cmの距離をおき装置し、各セルに生理食塩水を満たした。

【0036】セルの白金板と電源とを接続し、最大0.1mA/cm<sup>2</sup>で通電し、20分毎に0.1mA/minのスピードで徐々に極性を切り換え、一定時間後の皮膚の状態を、表1に示した紅斑及び水泡の判定基準により評価した。また対照例1として0.1mA/cm<sup>2</sup>で極性を切り換えずに通電した場合、対照例2として0.1mA/cm<sup>2</sup>で20分毎に瞬時極性切り換えを行ない通電した場合について各々実施例1同様の評価をした。それらの結果を表2に示す。

【0037】

【表1】

皮膚への影響の判定基準

|     |     |                      |
|-----|-----|----------------------|
| 紅斑  | —   | 異常なし                 |
|     | ±   | 局所に薄い紅斑あり            |
|     | +   | 全体的に薄い紅斑あり           |
|     | ++  | 全体的に薄い紅斑及び局所に強い紅斑あり  |
|     | +++ | 全体的に強い紅斑             |
| 水泡* | —   | 異常なし                 |
|     | ±   | 微妙な水泡あり              |
|     | +   | 小さな水泡1、2ヶ所あり         |
|     | ++  | 小さな水泡3~5ヶ所あり         |
|     | +++ | 6ヶ所以上の小さな水泡又は大きな水泡あり |

\*ここでいう小さな水泡とは、直径5mm未満のものを、  
大きな水泡とは直径5mm以上のものを示す。

【0038】

【表2】

通電によるヘアレスラット皮膚への影響

| 通電時間(分) |     | 120 | 150 | 180 | 210 | 240 |
|---------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 実施例1    | A紅斑 | -   | -   | -   | -   | ±   |
|         | 水泡  | -   | -   | -   | -   | -   |
|         | B紅斑 | -   | -   | -   | -   | -   |
|         | 水泡  | -   | -   | -   | -   | -   |
| 対照例1    | A紅斑 | +   | +   | ++  | ++  | ++  |
|         | 水泡  | -   | -   | -   | ±   | ±   |
|         | B紅斑 | -   | -   | ±   | ±   | +   |
|         | 水泡  | -   | ±   | +   | +   | ++  |
| 対照例2    | A紅斑 | -   | -   | -   | ±   | +   |
|         | 水泡  | -   | -   | -   | -   | -   |
|         | B紅斑 | -   | -   | -   | ±   | +   |
|         | 水泡  | -   | -   | -   | -   | -   |

A、Bは各々のセルを示し、実施例1、対照例2はAを正極Bを負極として通電を開始し、20分毎に極性を切り換えた。対照例1は、Aを正極Bを負極として通電した。

【0039】

【実施例2】本発明のイオントフォレシス装置をヒトの皮膚へ適用した場合のヒト皮膚への影響を調べた。

【0040】すなわち、直流電源としてADVANTE ST R6145を、また電極として白金板の装備されたカップ(3cmφ×0.5cm)を用いた。ヒトの前腕にこのカップを2ヶ所1cmの距離をおき装着し、各カップを生理食塩水で満たした。

【0041】カップの白金板と電源とを接続し、0.1mA/cm<sup>2</sup>で通電し、5分毎に0.2mA/minの速さで徐々に極性を切り換え、一定時間後の皮膚の状態を、

実施例1同様表1の判定基準により評価した。

【0042】また対照例3として0.1mA/cm<sup>2</sup>で極性を切り換えずに通電した場合、および対照例4として5分毎に瞬時極性切り換えを行ない通電した場合について実施例2同様一定時間後の皮膚の状態を評価した。

【0043】また、実施例2および対照例4について、極性切り換え時の皮膚刺激の有無について調べた。各々の結果を表3及び表4に示す。

【0044】

【表3】

## 通電によるヒト皮膚への影響

| 通電時間(分) |     | 10 | 20 | 30 | 40 |
|---------|-----|----|----|----|----|
| 実施例2    | A紅斑 | -  | -  | -  | ±  |
|         | 水泡  | -  | -  | -  | -  |
|         | B紅斑 | -  | -  | -  | ±  |
|         | 水泡  | -  | -  | -  | -  |
| 対照例3    | A紅斑 | ±  | +  | ++ | ++ |
|         | 水泡  | -  | -  | -  | -  |
|         | B紅斑 | ±  | ±  | +  | ++ |
|         | 水泡  | -  | -  | -  | -  |
| 対照例4    | A紅斑 | -  | -  | ±  | ±  |
|         | 水泡  | -  | -  | -  | -  |
|         | B紅斑 | -  | -  | ±  | +  |
|         | 水泡  | -  | -  | -  | -  |

A, Bは各々のカップを示し、実施例2、対照例4はAを正極、Bを負極として通電を開始し、5分毎に極性を切り換えた。

対照例3は、Aを正極、Bを負極として通電した。

[0045]

[表4]

## 極性切り換え時の皮膚刺激

|          | 実施例2 | 対照例4 |
|----------|------|------|
| 刺激を感じず   | 5    | 0    |
| 少しビクンとくる | 0    | 3    |
| ビクンときて苦痛 | 0    | 2    |

但し数字は人数を示す。

[0046]

【実施例3】本発明装置による薬物の皮膚透過性を調べるために、ヘアレスラットの腹部摘出皮膚を使用して *in vitro*での透過実験を行なった。

【0047】すなわち図2に示したアクリル板30からなるセル3層を用いた透過装置を使用し、各セルAB間及び各セルBC間にヘアレスラットの摘出皮膚33、34を、各セルA、C側に皮膚の表皮側が、セルB側に皮膚の裏側が向くように装置した。また31、32は電極を示している。さらに各セルA、Cを10mg/mlのリン酸デキサメタゾンナトリウムで、セルBを0.045% NaCl水溶液で各々満たした。セルA側の電極を正

極、セルB側の電極を負極とし電源装置(ADVANT EST R6145)につなげた。

【0048】0.1mA/cm<sup>2</sup>で4時間、20分毎に0.1mA/minの速度で徐々に極性を切り換えながら通電した。

【0049】一定時間後にセルBより50μlサンプリングしてHPLCによりリン酸デキサメタゾンナトリウムの濃度を測定した。

【0050】また対照例5として、0.1mA/cm<sup>2</sup>で極性を切り換えずに4時間通電し、実施例3と同様にリン酸デキサメタゾンナトリウムの濃度を測定した。さらに対照例6として、0.1mA/cm<sup>2</sup>で極性を20分毎

に瞬時に切り換えながら4時間通電し、実施例3と同様にセルBのリン酸デキサメタゾンナトリウムの濃度を測定した。その結果を表5に示した。また実験終了後の皮膚の状態及びセルA、C中の水溶液のpH変化を各々表\*

\* 6. 表7に示した。

【0051】

【表5】

リン酸デキサメタゾンナトリウム透過量の実験結果

| (時間) | 実施例3        | 対照例5        | 対照例6        |
|------|-------------|-------------|-------------|
| 0.5  | 0.98±0.60   | 2.67±2.94   | 0.33±0.47   |
| 1    | 5.23±2.12   | 6.67±4.97   | 2.17±0.90   |
| 2    | 15.25±4.38  | 17.83±9.37  | 9.83±4.14   |
| 3    | 30.25±7.19  | 29.50±14.69 | 22.67±9.53  |
| 4    | 46.75±10.42 | 42.17±21.66 | 36.17±13.52 |

【0052】

【表6】

実験終了後の皮膚の状態

|      |    |               |
|------|----|---------------|
| 実施例3 | A側 | 異常なし          |
|      | C側 | 〃             |
| 対照例5 | A側 | 大きな水泡あり(φ6mm) |
|      | C側 | 水泡あり(φ3mm)    |
| 対照例6 | A側 | 異常なし          |
|      | C側 | やや水泡がある       |

【0053】

【表7】

実験終了後の水溶液のpH変化

|       |     |          |
|-------|-----|----------|
| 実験開始前 | セルA | 6.5±0.1  |
|       | セルC | 6.5±0.1  |
| 実施例3  | セルA | 6.8±0.1  |
|       | セルC | 6.5±0.2  |
| 対照例5  | セルA | 2.2±0.2  |
|       | セルC | 11.8±0.3 |
| 対照例6  | セルA | 6.9±0.2  |
|       | セルC | 6.6±0.1  |

【0054】

【実施例4】本発明装置による薬物の皮膚透過性を調べるためにヘアレスラット(雄性、8週令230-260g)を使用してin vivoでの透過実験を行った。

【0055】すなわち直流電源としてADVANTES

TR6145を、電極として白金板(5×5mm<sup>2</sup>、厚

さ0.6mm)を組み込んだアクリルのセル(1.1cmφ×1.0cm)を用いた。このセルを2ヶ所ウレタンで麻酔したヘアレスラット腹部に1cmの距離をおき装置した。各セルに14℃でラベルした安息香酸ナトリウムを370KBq/ml含む10mg/mlの安息香酸ナトリウム水溶液で満たした。

【0056】セルの白金板と電源とを接続し、0.1m



A/cm<sup>2</sup> で4時間、20分毎に0.1mA/minの速さで徐々に極性を切り換えながら通電した。一定時間後にラットの頸静脈より200μl採血し、血漿中の安息香酸ナトリウム濃度を液体シンチレーションカウンター(Beckman LS-3801)により測定した。

【0057】また対照例7として、0.1mA/cm<sup>2</sup>で4時間極性を切り換えずに通電し、実施例4同様、血中安息香酸ナトリウム濃度を測定した。その結果を図3に示した。

【0058】

【発明の効果】本発明によれば、治療時における皮膚への水泡等の障害の発生を防止した改良されたイオントフォレシス用装置が提供できる。特に双方の電極手段にお

いて薬物を存在させた本発明の装置により、水性媒体のpHの極端な変動を防止し薬物の生体への良好な吸収を確保し、かつ皮膚への障害を抑制できる優れた効果が得られる。

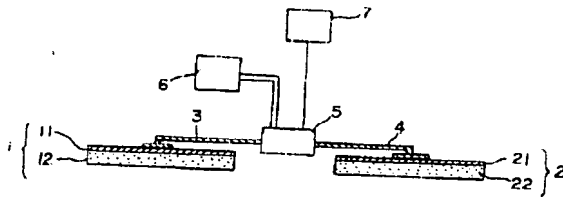
【図面の簡単な説明】

【図1】本発明のイオントフォレシス用装置の模式的な例示。

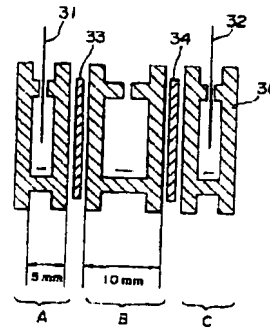
【図2】イオントフォレシスによる皮膚透過性を調べるための透過セル装置の模式的断面図。

10 【図3】in vivoでのヘアレスラットを用いた評価系における安息香酸ナトリウムの血液中的濃度の経時変化の例示。

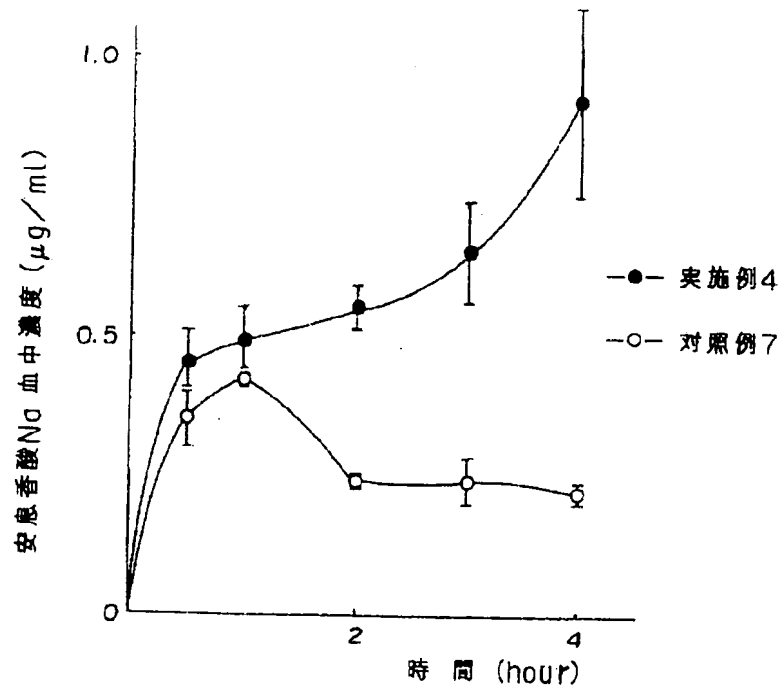
【図1】



【図2】



【図3】



フロントページの続き

(72)発明者 鈴木 嘉樹

東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人  
株式会社東京研究センター内